

Medicintilskudsnævnet
Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S

12. november 2019

Lægemiddelstyrelsen har den 2. oktober 2019 offentliggjort at have modtaget et nyt høringsindlæg fra Sanofi i forbindelse med den igangværende revurdering af tilskudsstatus for medicin til behandling af diabetes, og som Medicintilskudsnævnet nåede at drøfte på deres rådsmøde d. 17. september 2019.

Novo Nordisk (NNDK) ser det nødvendigt at kommentere de synspunkter, Sanofi er kommet med i deres andet indlæg samt at kommentere en række bemærkninger, der fremkom under det første bidrag til Medicintilskudsnævnet fra Boehringer Ingelheim (BI) og AstraZeneca (AZ) vedrørende forskellene mellem GLP-1 receptor agonister (GLP-1) og SGLT-2 hæmmere og forekomst af hjertekarsygdom indenfor type 2-diabetes.

1. Kommentar til Sanofis supplerende indlæg d. 13. september 2019

NNDK vil gerne kommentere på følgende udsagn fra Sanofi:

”CONCLUDE-studiet er oprindeligt designet med en 16-ugers titreringsfase og en 36-ugers vedligeholdelsesfase, altså en oprindelig studieperiode på 52 uger. Under udførelse af studiet opstod der problemer med BG måleapparaturerne, som gav udslag i studieændringer (se vedhæftet Study Protocol Amendment)². Ændringerne medførte bl.a. en ny vedligeholdelsesfase, og altså ikke en egentlig og oprindelig studievarighed på 88 uger. Dette bør der tages højde for ved fortolkning af studiets resultater.”

- Det er korrekt, at protokollen for CONCLUDE er ændret undervejs for at sikre patientsikkerheden. Det er dog vigtigt at påpege, at både det **primære** og de **sekundære** endepunkter for hypoglykæmi gælder den nye 36-ugers vedligeholdelsesperiode, mens data også rapporteres for hele studieperioden (op til 88 uger) og at protokolændringen tager højde for dette. For yderligere detaljer vedrørende årsag til protokolændringen, er dette beskrevet detaljeret af Tsimikas et al. 2019¹

Dernæst fremfører Sanofi, at:

”Der bør ikke laves konkluderende udsagn på baggrund af data, der ikke er publiceret (her henvises igen til CONCLUDE-studiet)², herunder data, der ligeledes ikke har undergået peer review. De eneste tilgængelige resultater for studiet til dato er et abstract fra EASD 2019 program³. Heraf fremgår det, at studiets primære endepunkt, antal af alvorlige og BG-konfirmerede symptomatiske hypoglykæmiske episoder under vedligeholdelsesfase 2 ikke blev opnået. Novo Nordisk undlader at informere om dette afgørende faktum. Det er i direkte modstrid med EMA og FDAs vejledninger (”EMEA CPMP/EWP/908/99: POINTS TO CONSIDER ON MULTIPLICITY ISSUES IN CLINICAL TRIALS”⁴ og ”FDA guidance draft 2017: Multiple endpoints in clinical trials – Guidance for industry”⁵) at fremhæve sekundære variabler på betydelig vis, når studiets primære endepunkter ikke blev opnået.”

- Først og fremmest bidrog NNDK under det første indkomne høringssvar (d. 15. juni 2019) kun med meget overordnede resultater fra det netop færdiggjorte sammenligningsstudie mellem insulin degludec (Tresiba®) og insulin glargin U300 (Toujeo®) og som var baseret på den offentlig-tilgængelige finansielle Q1-kvartalsrapport for Novo Nordisk i 2019.
NNDK bemærkede i selvsamme korte afsnit vedrørende CONCLUDE-studiet, at den fulde publikation fra studiet ville blive delt med Medicintilskudsnævnet og Lægemiddelstyrelsen så snart denne forelå.

Vedrørende Sanofis kommentar om ikke at måtte rapportere resultater fra præ-specificerede sekundære endepunkter, der vil NNDK gerne komme med følgende bemærkninger:

- Den statistiske test og den videnskabelige relevans af resultaterne vedrørende præ-specificerede sekundære endepunkter ændres ikke ved, at forsøget ikke var signifikant på det primære endepunkt.
- Baggrunden for at anvende hierarkiske tests i kliniske studier er for at sikre, at sandsynligheden for at have et statistisk signifikant positivt resultat tilfældigt (falskt positivt) på ét af de bekræftende endepunkter er mindre end 5% (når sandsynlighedsværdien er indstillet til at være lavere end 5%). På 5%-niveauet vil 1 ud af 20 af alle hypoteser, hvor der ingen forskel er, komme med et (falsk) positivt resultat, hvilket betyder, at det i et klinisk studie med mere end 20 forudbestemte endepunkter således kan forventes, at man vil finde 1 signifikant resultat ved ren chance for et givent endepunkt. At fremhæve det ene endepunkt ud af 19 andre endepunkter, der ikke er signifikante, vil dermed ikke være videnskabelig redeligt. Med andre ord bruges testhierarkiet til at understøtte flere påstande / analyser i et klinisk studie.
- Den statistiske analyse af sekundære hypoglykæmi-endepunkter i CONCLUDE er sammenlignelig med analyserne af hypoglykæmi-endepunkter i EDITION-, BRIGHT- og BEGIN-studierne. Hypoglykæmi-analyserne i EDITION-, BRIGHT- og de fleste af BEGIN-studierne er, fra et statistisk synspunkt, eksplorative og ikke-bekræftende – ligesom det også er tilfældet for CONCLUDE. De eneste insulinstudier med basalinsulin, der har dokumenteret superioritet, er degludec overfor insulin glargin U100 i SWITCH 1 & SWITCH 2 samt DEVOTE-studiet. Disse dobbeltblindede studier har konsistent vist, at behandling med degludec er forbundet med statistisk signifikante risikoreduktioner af klinisk relevant hypoglykæmi over hele døgnet såvel om natten overfor insulin glargin U100 (SWITCH 1 & SWITCH 2) samt alvorlig hypoglykæmi (SWITCH 1 & SWITCH 2, DEVOTE).
- I CONCLUDE-studiet fandt vi statistisk signifikante forskelle mellem insulin degludec og insulin glargin U300 på fem ud af seks præ-specificerede (forudbestemte) hypoglykæmi-endepunkter og på den forudbestemte analyse på insulinosis. Det er meget usandsynligt at demonstrere statistisk signifikant forskel mellem insulin degludec og insulin glargin U300 på seks ud af syv forudbestemte endepunkter. Yderligere understøttes validiteten af disse resultater af det faktum, at alle resultater er konsistente og peger i samme retning, mens de tilsvarende er i tråd med tidligere rapporterede kliniske studier for henholdsvis insulin degludec og insulin glargin U300 (som gennemgået indgående af NNDK under det første høringssvar af 15. juni 2019). Som nævnt ovenover, så vil NNDK dele den fulde publikation så snart denne foreligger.
- Derudover er det vigtigt at bemærke, at de tre typer af hypoglykæmi-endepunkter (samlet, natlig og alvorlig) er tæt forbundne. Det havde været noget helt andet (kun for illustration), hvis eksempelvis antallet af amputationer havde været lavere med insulin degludec i et enkelt sekundært endepunkt som det eneste, mens alle andre endepunkter var non-inferiøre.

Sidste punkt som NNDK gerne vil kommentere vedrører Sanofis bemærkning om:

”De ovenfor omtalte EDITION¹²⁻¹⁴ studier er designet tilbage i 2010 med de hypoglykæmiske endepunkter < 3.9 mmol/L for øje. Dette var på daværende tidspunkt anbefalingen fra ADA (2005)¹⁶, og igen i 2013¹⁷. I 2017 kom den nyeste joint statement fra ADA/EASD¹⁸, der anbefaler 3 levels af hypoglykæmi. Level 1 – en glucose-alert-værdi < 3.9 mmol/L, Level 2 – en glucoseværdi < 3.0 mmol/L og Level 3 alvorlig hypoglykæmi. Både < 3.9 mmol/L og 3.0 mmol/L er opgjort i alle EDITION-studier, trods det, at endepunkterne beror på < 3.9 mmol/L, ses en signifikant forskel efter 12 måneder på overall hypoglykæmi-incidens < 3.0 mmol/L til fordel for Toujeo¹².”

- NNDK fastholder relevansen af at vurdere hypoglykæmi-data i henhold til definition af klinisk relevant hypoglykæmi samt, at Medicintilskudsnævnet vægter langtidsdata på hypoglykæmi ud fra både incidens og rater. Det er dog værd at bemærke samtidig, at incidens over tid vil nærme sig hinanden for patienter i vedvarende insulinbehandling.
- NNDK står ved, ligesom fremført i NNDKs første høringssvar d. 15. juni 2019, at Sanofi ikke har dokumentation for, at insulin glargin U300 reducerer antallet af klinisk relevante hypoglykæmi-episoder (opgjort i rater), hverken over hele døgnet, om natten eller alvorlig hypoglykæmi) sammenlignet med insulin

glargin U100 efter 1 års behandling ud fra EDITION-programmet (EDITION 1-4). Der foreligger således ikke evidens for nogen effektforskel på klinisk relevante episoder af hypoglykæmi indenfor type 1- og type 2-diabetes mellem insulin glargin U300 og U100. Det gælder heller ikke, når man samler de forskellige patientgrupper med type 2-diabetes i en meta-analyse for EDITION 1-3.

- Dette forhold er ikke inkluderet i de seneste farmakologiske behandlingsvejledninger fra DES/DSAM eller i den seneste nationale rekommandationsliste fra IRF.
- På baggrund heraf følte NNDK det nødvendigt at påpege dette forhold overfor Medicintilskudsnævnet før revurderingen blev igangsat, og Medicintilskudsnævnet begyndte at nærstudere de respektive behandlingsvejledninger indenfor basalinsuliner.

2. Kommentar til forskelle mellem GLP-1 og SGLT-2 hæmmere og udvikling af kardiovaskulære komplikationer over tid

NNDK ser det nødvendigt at kommentere en række bemærkninger, der blev fremsat under det første bidrag til Medicintilskudsnævnet i juni 2019 fra Boehringer Ingelheim (BI) og AstraZeneca (AZ), nærmere specifikt vedrørende sammenligning af GLP-1 og SGLT-2, forbrugsdata samt data for hjertesvigt, som én af de hyppigste kardiovaskulære komplikationer type 2-diabetikere oplever. Dette vil blive gennemgået i de følgende del-afsnit.

Incidens og prævalens af hjertekarsygdomme for type 2-diabetikere

AZ fokuserede i sit første indlæg på incidens af kardiovaskulære komplikationer indenfor type 2-diabetes, hvor det bl.a. fremgik, at:

”Hjertesvigt er en af de hyppigste første manifestationer på kardiovaskulær sygdom hos patienter med T2DM og mere udtalt end myokardieinfarkt og stroke.”¹⁰”

- NNDK ønsker at gøre opmærksom på, at incidens og prævalens af hjertekarsygdom afhænger af den undersøgte population. Dette er ligeledes angivet i DES/DSAMs behandlingsvejledning.
- En netop publiceret analyse, ligeledes fra UK, viser fordelingen af kardiovaskulære komplikationer blandt type 2-diabetikere tilknyttet almen praksis i 2018.²
- Som det fremgår af nedenstående Figur 3, så udgør atherotrombotiske tilfælde, som forfatterne definerer som tilfælde af myokardieinfarkt, angina pectoris, apopleksi, TIA, koronar eller perifær arteriesygdom, majoriteten af de makrovaskulære sygdomme blandt type 2-diabetikere. Blandt patienter med hjertekarsygdom udgør de hele 84% af gruppen, mens patienter udelukkende med hjertesvigt kun udgør 4%. De resterende 12% udgøres af patienter, der har både et atherotrombotisk tilfælde samt hjertesvigt, som illustreret i nedenstående venn-diagram.
- Dette stemmer ligeledes godt overens med, at risikoen for udvikling af hjertesvigt er forbundet med udvikling af bl.a. myokardieinfarkt og koronar arteriesygdom³. Hjertesvigt optræder således i majoriteten af tilfældene først efter patienter har fået ét eller flere atherotrombotiske tilfælde. Det er værd at bemærke, at mindre end 2% af type 2-diabetikere har hjertesvigt før de fylder <65 år, mens der er næsten 6x flere patienter, som har hjertesvigt i gruppen over ≥75 år. Det stemmer for i øvrigt overens med resultaterne fra Shah et al. 2015⁴, som AZ refererede til i sit første indlæg, i det median-alderen for patienter, der havde et hjertesvigt som første kardiovaskulære tilfælde var 77 år i studiet.
- Under alle omstændigheder, så er hjertesvigt den mindst prævalente kardiovaskulære komplikation, hvilket gælder på tværs af alle aldersgrupper, som illustreret i nedenstående Figur 3. Samlet set havde 16% hjertesvigt i 2018 i UK, mens koronar arteriesygdom (21%), myokardieinfarkt (22%), apopleksi (27%), angina (27%) og perifær arteriesygdom (51%) var mere prævalente.

Figur 3 – fordelingen af kardiovaskulære komplikationer blandt type 2-diabetikere i almen praksis i UK

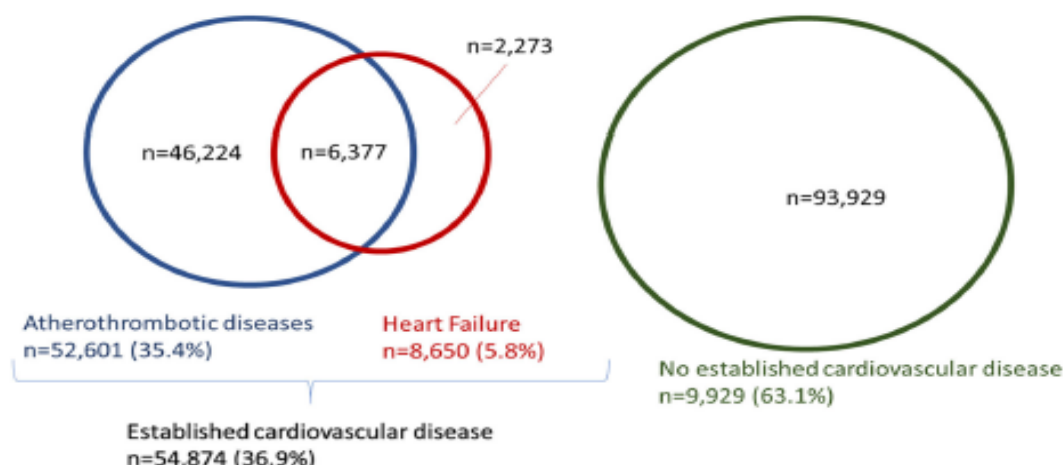


Fig. 1 Venn diagram showing distribution of cardiovascular disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the UK

Table 2 Prevalence of cardiovascular diseases by age group

Cardiovascular disease	Age < 65 years (N = 60,776)		Age ≥ 65 to < 75 years (N = 39,100)		Age ≥ 75 years (N = 48,927)	
	n	%	n	%	n	%
Myocardial infarction	2472	4.1	3501	9.0	6152	12.6
Stroke	2369	3.9	3623	9.3	8717	17.8
Peripheral artery disease	6516	10.7	7814	20.0	13,426	27.4
Angina	2008	3.3	4038	10.3	8498	17.4
Coronary artery disease	2070	3.4	3550	9.1	5896	12.1
Heart failure	1136	1.9	2038	5.2	5476	11.2

Sammenligning af GLP-1 og SGLT-2 til patienter med hjertekarsygdom

Dernæst refererede både AZ og BI fra en meta-analyse af Zelniker et al. 2019⁵ til at drage en indirekte sammenligning mellem GLP-1 og SGLT-2 ud fra kardiovaskulære outcome-studier (CVOT) og til at indstille SGLT-2 hæmmere som det foretrukne valg til behandling af patienter med hjertekarsygdom. Nærmere specifikt skrev BI, at:

“Til at understøtte valget mellem de to klasser kan resultaterne fra en nylig publiceret metaanalyse benyttes. I et systematisk review og metaanalyse af de kardiovaskulære outcome studier for GLP1-analoger og SGLT2-hæmmere¹¹ konkluderes der:

“In trials reported to date, GLP1-RA and SGLT2i reduce atherosclerotic MACE to a similar degree in patients with established ASCVD, whereas SGLT2i have a more marked effect on preventing HHF and progression of kidney disease. Their distinct clinical benefit profiles should be considered in the decision-making process when treating patients with T2DM”.”

NNDK vil dertil gerne fremhæve, at:

- Patientpopulationerne der indgik i de respektive CVOT ikke var homogen. Der blev derudover anvendt forskellige definitioner for, hvornår man definerede, at patienter havde ”etableret hjertekarsygdom” eller hvordan myokardieinfarkt blev registreret i det primære endepunkt, MACE. Det er alt andet lige vigtig at forholde sig til, når man sammenligner resultater af de respektive CVOT – både indenfor og på tværs af de respektive segmenter.

- Zelniker et al., som BI og AZ refererer til inkluderer ikke data fra REWIND- eller PIONEER 6-studiet, hvorfor meta-analysen ikke giver et retvisende billede af den seneste evidens, der i dag foreligger for GLP-1.
- Derudover skelner studiet ikke mellem korttidsvirkende eller langtidsvirkende GLP-1, hvilket ligeledes bør noteres ift. studiets overordnede konklusion. Det reflekteres således i den nyeste opdatering af DES' NBV for type 2-diabetes (2019), at der nu er evidens for at langtidsvirkende GLP-1 er at foretrække frem for korttidsvirkende GLP-1.
- En meta-analyse af Kristensen et al. 2019 vil blive gennemgået længere nede i afsnittet, der netop inkluderer alle studier for GLP-1 til dato, samt inkluderer analyser, hvor GLP-1 er opgjort ud fra GLP-1 homologi.⁶
- SGLT-2 hæmmere (empagliflozin, canagliflozin og dapagliflozin) har i deres respektive CVOT'er hovedsageligt demonstreret risiko reduktion ift. hjertesvigt (og deraf død) samt beskyttelse af nyrefunktion, mens der har været divergerende resultater på reduktion af MACE vs. placebo.
- Dapagliflozin demonstrerede ikke nogen effekt på reduktion af MACE i DECLARE-studiet, og ligeledes heller ikke i subgruppen af patienter med etableret hjertekarsygdom (HR 0,90, CI 95%, 0,79-1,02)⁷, om end nye analyser viser en reduktion af MACE blandt patienter med tidligere myokardieinfarkt⁸. Tilsvarende var MACE heller ikke signifikant reduceret for empagliflozin i EMPAREG-studiet, hvis man inkluderede klinisk relevante asymptomatiske tilfælde af myokardieinfarkt, såkaldte "silent MIs" (hvor EMPAREG, som det eneste af CVOT-studierne, ikke inkluderede disse for myokardieinfarkt). Havde de gjort dette ville MACE have været HR 0,92 (95% CI 0,79-1,06), og dermed ikke længere signifikant.¹⁰
- At SGLT-2 hæmmere hovedsageligt er forbundet med reduktion af hjertesvigt og mortalitet, er ligeledes observeret i et stort nordisk observationsstudie af Pasternak og kolleger, der sammenlignede en matchet gruppe af patienter, der opstartede behandling med enten SGLT-2 eller DPP-4 hæmmere.¹¹ Her fandt de ingen signifikante forskelle i udvikling af atherotrombotiske tilfælde, på MACE, myokardieinfarkt, apopleksi eller hjertekar-relateret mortalitet mellem SGLT-2 og DPP-4 hæmmere, mens samlet mortalitet og hjertesvigt derimod var signifikant lavere for SGLT-2 end med DPP-4 hæmmere.

Derudover er der andre parametre og forskelle mellem SGLT-2 og GLP-1, som er relevant at forholde sig til:

- Først og fremmest, er det ikke kun patientens iskæmiske hjertekarsygdom, der skal behandles, men også patientens type 2-diabetes og de individuelle behandlingsmål, der sættes for patienten med iskæmisk hjertekarsygdom. Her spiller hyperglykæmi og vægt en meget væsentlig rolle, i det det er vist i en nylig svensk undersøgelse, at en af de stærkeste prædiktorer for udvikling af myokardieinfarkt og apopleksi er hyperglykæmi, mens udvikling af hjertesvigt hovedsageligt er drevet af højt BMI (svær overvægt) og AF.¹²
- Som følge af at SGLT-2-hæmmernes virkningsmekanisme sker i nyrerne, afhænger klassens effekt på sænkning af glukoseniveauet af patientens nyrefunktion, hvor DES anfører, at der er tvivlsom effekt ved < 45ml/min.¹³ GLP-1 virker bl.a. ved at øge insulinrespons gennem stimulering af GLP-1 receptoren, mens det hæmmer glukagonsekretion og regulerer appetitten ved at reducere sult- og øge mæthedsfølelsen. Effekten ved GLP-1 ses derfor primært på sænkning af glukoseniveauet og ved vægttab, og sekundært på sænkning af systolisk blodtryk, lipider og inflammationsmarkører.¹⁴
- GLP-1 og SGLT-2 hæmmere afviger ligeledes på bivirkningsprofiler, hvilket er grundigt belyst i de respektive faglige behandlingsvejledninger.¹³
- Det er endnu uafklaret, hvorvidt der er risiko for amputationer af underekstremiteterne og for frakturer (observeret i CANVAS-studiet for canagliflozin¹⁵, men som blev afkræftet i CREDENCE-studiet¹⁶) – nationale registerdata fra Danmark og Sverige for nyligt har fundet en øget risiko for både amputationer og diabetisk ketoacidose med SGLT-2 hæmmere sammenlignet med matchet patienter i GLP-1-behandling.¹⁷ I studiet, var gruppen af SGLT-2 hæmmere sammensat af henholdsvis 61% dapagliflozin, 38% på empagliflozin og kun 1% i canagliflozin-behandling.

I forhold til GLP-1 og dets kardiovaskulære potentiale er den nuværende klausulering af tilskudsstatus baseret på den evidens, der forelå tilbage i 2012 og 2013 hvor Medicintilskudsnævnet sidst foretog revurdering af tilskudsstatus for diabeteslægemidler. Her fremførte det daværende Medicintilskudsnævn som én af årsagerne til ændring af tilskudsstatus for GLP-1, at det blandt andet gjaldt, at:

”Det kardiovaskulære potentiale/den kardiovaskulære risiko er uafklaret, ligesom erfaringsgrundlaget ved langtidsbehandling er begrænset (6).”

NNDK vil dertil gerne bemærke, at:

- Der siden da er kommet ny evidens fra en række langtidsstudier indenfor GLP-1 klassen, og hvor den kardiovaskulære risiko for GLP-1 er blevet undersøgt i store kardiovaskulære sikkerhedsstudier, deriblandt liraglutid (LEADER), semaglutid (SUSTAIN 6, PIONEER 6), exenatid QW (EXSCEL), albiglutid (HARMONY), dulaglutid (REWIND) og lixisenatid (ELIXA).
- Resultaterne fra disse studier har bevirket, at der i dag er evidens for, at behandling med GLP-1 er kardiovaskulær sikker, mens der for langtidsvirkende og humant-baserede GLP-1 (liraglutid, semaglutid, albiglutid og dulaglutid) er evidens for at reducere MACE og progression af makroalbuminuri.¹⁸
- Et nyligt systematisk review og meta-analyse fra Kristensen et al. 2019⁶, og som inkluderer alle publicerede CVOT'er for GLP-1 til dags dato, har vist, at GLP-1 som klasse sammenlignet med placebo er forbundet med kardiovaskulære risikoreduktioner for patienter med type 2-diabetes (hvoraf størstedelen havde hjertekarsygdom):

*”Overall, GLP-1 receptor agonist treatment reduced **MACE** by 12% (HR 0.88, 95% CI 0.82–0.94; $p<0.0001$). There was no statistically significant heterogeneity across the subgroups examined. HRs were 0.88 (95% CI 0.81–0.96; $p=0.003$) for **death from cardiovascular causes**, 0.84 (0.76–0.93; $p<0.0001$) for **fatal or non-fatal stroke**, and 0.91 (0.84–1.00; $p=0.043$) for **fatal or non-fatal myocardial infarction**. GLP-1 receptor agonist treatment reduced **all-cause mortality** by 12% (0.88, 0.83–0.95; $p=0.001$), **hospital admission for heart failure** by 9% (0.91, 0.83–0.99; $p=0.028$), and a **broad composite kidney outcome** (development of new-onset macroalbuminuria, decline in estimated glomerular filtration rate [or increase in creatinine], progression to end-stage kidney disease, or death attributable to kidney causes) by 17% (0.83, 0.78–0.89; $p<0.0001$), mainly due to a reduction in urinary albumin excretion. There was no increase in risk of severe hypoglycaemia, pancreatitis, or pancreatic cancer.”*

I en subgruppeanalyse fra selvsamme studie stratificerede Kristensen og kolleger for ”human”-GLP-1 på risikoen for at opleve et MACE, og som viste, at langtidsvirkende human-GLP-1 (liraglutid, semaglutid, albiglutid og dulaglutid) sammenlignet med placebo er forbundet med en større risikoreduktion på 16% (HR 0.84 [CI 95%, 0.79–0.90]) end med Exendin-4-baseret GLP-1 (HR 0.95 [CI 95%, 0.85–1.06]) vs. placebo.⁶

- I forhold til Medicintilskudsnævnets bemærkning om manglende langtidserfaring ved GLP-1 behandling, findes der til dato evidens for langtidsbehandling med exenatid i op til 7 år, mens patienter i LEADER- og REWIND-studiet var i behandling med liraglutid og dulaglutid hhv. i op mod 5 år (median 3,8 år) og 5,4 år (median)²⁸⁻³⁰. En mistanke om øget risiko for pankreatit eller pankreas-cancer blev ligeledes ikke bekræftet i studierne.

Samlet set understreger ovenstående punkter og forskelle mellem GLP-1 og SGLT-2 hæmmerne indenfor virkningsmekanisme, bivirkninger og effektforskelle på HbA1c og vægt, hvorfor det kan være uhensigtsmæssigt udelukkende at rekommandere ét foretrukket lægemiddel til patienter med hjertekarsygdom efter metformin. Det er i dag ligeledes afspejlet bredt i de nationale såvel internationale faglige miljøer og behandlingsvejledninger, at diabetes er en kompleks kronisk sygdom, hvor man er nødsaget til at tage udgangspunkt i en individualiseret patienttilgang til diabetesbehandlingen.

Sammenligning af GLP-1 og SGLT-2 til patienter uden hjertekarsygdom

BI skriver i deres indlæg om forbrugsudviklingen for DPP-4, SGLT-2 og GLP-1, hvor de bl.a. refererer til et dansk observationelt registerstudie for perioden 2014 til 2017¹⁹, der derudover inkluderede patientkarakteristik for de patienter, der fik tillagt de respektive lægemiddelklasser i Region Nord- og Midtjylland. BI skriver på baggrund heraf:

”at en ikke uvæsentlig andel af GLP1-analog initieringer sker forholdsvis tidligt i behandlingskaskaden. Dette peger på væsentligheden af at sikre en tilskudsklausul, som effektivt fremmer rationel farmakoterapi.”

NNDK vil her gerne fremhæve, at:

- Som vist i det danske DD2-studie, så havde op mod 1/3 af type 2-diabetikere allerede etablerede mikro- og makrovaskulær komplikationer ved diagnosetidspunktet, mens 30% havde HbA1c > 53 mmol/mol.²⁰
- Dernæst vil NNDK gerne fremhæve fra BIs registerstudie¹⁹, at patienter der opstartede behandling med GLP-1 i perioden 2014-2017 (dvs. efter klausuleringen af tilskudsstatus var implementeret for GLP-1) i gennemsnit havde et HbA1c på 68 mmol/mol (IQR, 58-80 mmol/mol) ved baseline, og var således stærkt dysreguleret.
- Ligeledes fremgår det, at patienter der i samme periode opstartede behandling med en SGLT-2 hæmmer havde et HbA1c på 67 mmol/mol (IQR 58-79 mmol/mol), mens det for DPP-4 hæmmere var 62 mmol/mol (IQR 55-73 mmol/mol). Selv med generelt tilskud til både DPP-4 og SGLT-2 hæmmere, så havde patienterne her ligeledes også stærkt dysreguleret hyperglykæmi. Det må derfor alt andet lige formodes, at patienterne over en længere periode har haft mere end 2 konsekutive opfølgninger med hyperglykæmi, og hvor de har ligget > 5 mmol/mol ift. deres individuelle behandlingsmål.
- DSAM skriver specifikt i deres nyligt opdaterede NBV for type 2-diabetes²¹, at:
”Behandlingsstrategien er generelt at vise rettidig omhu og være proaktiv fremfor at forsøge at revertere dysreguleret diabetes. Følgerne efter længere tids hyperglykæmi fjernes ikke med efterfølgende intensiv glukoseregulering (42).”

Og ligeledes,

”For hver stigning i HbA1c på 5 mmol/mol, også i normalområdet, stiger risikoen for død (total mortalitet) med ca. 25 %, uafhængigt af andre kendte kardiovaskulære risikofaktorer (5).” og

”Den makro- og mikrovaskulære skade forårsaget af tidligere hyperglykæmi er irreversibel.”

- Det er således evidensbaseret, at anbefale en intensiv multifaktoriel behandling, der får patienten i mål på HbA1c, blodtryk, lipid og albuminuri relativt tidligt i en diabetikers liv, idet det reducerer den overordnede risiko for udvikling eller forværring af mikro- og makrovaskulære komplikationer, hvilket også gælder for patienter med mere kompliceret diabetes og mikrovaskulær sygdom, hvor STENO-2-studiet derudover viste, at patienter kan forvente at forlænge median levetid med 8 år ved intensiv multifaktoriel behandling.²²
- NNDK vil derudover gerne henvise til et andet dansk registerstudie²³, der ligeledes er baseret på selvsamme database fra Region Nord- og Midtjylland, som BI inkluderede data fra. Her viser studiet, at patienter der blev initieret på liraglutid i perioden 2009-2015 havde et HbA1c på 70 mmol/mol ved baseline. Data er præsenteret i nedenstående Tabel 1 for en række forskellige patientpopulationer.

Tabel 1 – oversigt over initierede patienter på liraglutid i Nord- og Midtjylland i perioden 2009-2015²³

	Real-world liraglutide initiators		Mean (95% CI) HbA1c before liraglutide initiation
	n	%	mmol/mol
All patients	9.251	100	70 (70, 70)
Ongoing noninsulin GLD therapy for <3 months	1.051	11,4	73 (73, 74)
HbA1c level outside range*	2.522	27,3	76 (75, 77)
Age < 18 years	8	0,1	70 (42, 98)
Age >80 years	147	1,6	69 (66, 72)

Current insulin treatment	3.414	36,9	73 (72, 73)
Impaired liver function	86	0,9	77 (73, 81)
Hepatitis B or C positive	27	0,3	76 (69, 82)
Impaired renal function	395	4,3	70 (69, 74)
Clinically significant active CVD	2.646	28,6	72 (70, 72)
Cancer	326	3,5	69 (68, 72)
Clinically significant disease	1.029	11,2	70 (68, 70)
Recurrent hypoglycemia	46	0,5	69 (64, 75)
Use of drugs that interfere with glucose	439	4,8	70 (68, 72)
Alcohol or substance abuse	389	4,2	74 (70, 76)
Mental incapacity	246	2,6	74 (70, 76)
Current/intention of breastfeeding or pregnant	25	0,3	62 (54, 69)

* Udenfor rækkevidde angivet som et HbA1c der ligger udover [53–97 mmol/mol].

Figuren er tilpasset af NNDK

- Ovenstående Tabel 1 inkluderer data fra perioden 2009 til 2015, dvs. hvor GLP-1 havde generelt tilskud i næsten 5 år af de 7 år analysen indeholder, som varede til og med d. 10. november 2013. Til trods herfor, så er det alt andet lige med et HbA1c på 70 mmol/mol for den samlede population en indikation af, at behandlere tager afsæt ud fra en individualiseret behandling, og at GLP-1 allerede dengang blev anvendt rationelt til at hjælpe stærkt dysregulerede type 2-diabetikere med at nå deres individuelle behandlingsmål. Data inkluderer ikke noget på vægt, men idet ca. 80% af type 2-diabetespatienter på landsplan er overvægtige²⁴, og mellem 52-55% af nydiagnosticerede type 2-diabetikere er svært overvægtige (BMI > 30 kg/m²)²⁰, så formodes det, at gøre sig gældende for majoriteten af ovenstående patienter ligeledes. Vedrørende overvægt, angiver DSAM en stærk anbefaling med høj kvalitet af evidens for at:

”Vægttab øger insulinfølsomheden og forbedrer både den glykæmiske regulation, dyslipidæmi og hypertension. Effekten er proportionel med vægttabets størrelse.”²¹

- Det er derudover værd at bemærke, at mere end 1/4 havde et HbA1c på 76 mmol/mol, og mere end 1/3 af patienterne fik tillagt GLP-1 som intensivisering til eksisterende insulinbehandling, mens næsten 30% havde etableret hjertekarsygdom ved opstart.
- Jf. den seneste opdatering af DSAMs NBV for type 2-diabetes, så er DPP-4 og SGLT-2 hæmmere associeret med et sænkning af HbA1c-niveauet med hhv. 5-9 og 6-9 mmol/mol, mens GLP-1 står anført til at reducere HbA1c op til 9-17 mmol/mol²¹. Denne information er baseret på IRFs rationel farmakoterapi fra 2017²⁵, dvs. før semaglutid blev lanceret, og hvor semaglutid efterfølgende har vist at reducere HbA1c med op til 19,4 mmol/mol i snit.²⁶
- Hvis patienter i gennemsnit opstarter 2.valgsbehandling med enten en DPP-4- eller SGLT-2 hæmmer og antages at have samme HbA1c, som de data BI præsenterede i sit første indlæg¹⁹, på hhv. 62 eller 67 mmol/mol ved initiering, så vil det alt andet lige med den gennemsnitlige reduktion på 5-9 mmol/mol²¹ kun være en marginal andel af patienterne, for hvem det kan forventes, at de vil nå deres behandlingsmål.
- Begge registerstudier^{19,23} er opgjort for ”Northern Denmark” eller ”Northern Danish Region”, hvilket inkluderer Region Nord- og Midtjylland, svarende til 30% af den samlede danske befolkning. NNDK mener på baggrund heraf, at data fint kan ekstrapoleres til at være retvisende for hvordan GLP-1-, SGLT-2 og DPP-4-behandlingen anvendes på tværs af landet.
- Ligeledes, at data (uanset periode eller tilskudsstatus 2009-2015 eller 2014-2017) understøtter, at patienter generelt er dysreguleret uanset om de får tillagt en DPP-4, SGLT-2 eller GLP-1, hvilket tyder på en klinisk inerti ved intensivisering. For patienter der opstarter GLP-1 har en betragtelig andel kompliceret type 2-diabetes (insulinbehandling, eller på anden vis har multisygdom), mens en stor andel ligeledes har hjertekarsygdom, når de debuterer på GLP-1 behandling.

- Med afsæt i de præsenterede data^{19,23} bemærker NNDK, at majoriteten af patienter i Danmark, der i dag bliver intensiveret med enten DPP-4 eller SGLT-2 hæmmere er stærkt dysregulerede, og ligger så højt over de anbefalede nationale mål for hyperglykæmi. Det resulterer alt andet lige i, at en meget stor andel af disse patienter reelt kun vil kunne nå i mål med et mere effektivt lægemiddel. Tilsvarende virker det usandsynligt med så høj baseline HbA1c og de glykæmiske effekter man opnår med DPP-4 og SGLT-2 hæmmere (5-9 mmol/mol), at de patienter der formår at nå deres individuelle behandlingsmål vil kunne opretholde længerevarende glykæmisk kontrol.
- Både DES og DSAM skriver klart og tydeligt^{13,18,21}, at patienten bør intensiveres ved mere end 2 konsekutive HbA1c-målinger >5 mmol/mol ved kontrol, samt at det foretrukne 2.valg til patienter uden klinisk hjertekarsygdom, bør hvile på en række faktorer hos den enkelte patient, såsom:
 - o *betacelle funktion,*
 - o *biologisk alder,*
 - o *ko-morbiditet,*
 - o *overvægt,*
 - o *erhverv,*
 - o *sociale og økonomiske forhold,*
 - o *samt lægemidlernes egenskaber, der vurderes ud fra:*

”Effekten på glukoseniveauet, eventuel vægtændring samt risikoen for hypoglykæmi eller andre bivirkninger”, hvilket ”er afgørende for den individualiserede behandling” af type 2-diabetes.

- På både glukoseniveau og vægt har semaglutid overfor sitagliptin demonstreret i SUSTAIN-2-studiet, at være forbundet med signifikant større klinisk-relevante reduktion af HbA1c og vægt.²⁷ Semaglutid reducerede HbA1c med 18 mmol sammenlignet med 6 mmol/mol for sitagliptin, mens vægttabet var -6,1 kg med semaglutid vs. -1,9kg for sitagliptin (begge $p < 0,0001$). Derudover viste SUSTAIN 2-studiet, at der var signifikant flere patienter, der nåede klinisk relevante indikatorer med semaglutid, som illustreret i nedenstående Tabel 2.

Tabel 2 – Andelen af patienter, som når diverse behandlingsmål med semaglutid & sitagliptin (SUSTAIN 2)

Endepunkter	Andel (%)		Relativ effekt (sita vs sema)
	Semaglutid	Sitagliptin	
HbA1c < 53 mmol/mol	78%	36%	2
HbA1c < 53 mmol/mol, ingen vægtøgning og ingen hypoglykæmi	74%	27%	3
Vægttab $\geq 5\%$	62%	18%	3
Sammensat endepunkt af $\geq 1\%$ reduktion i HbA1c, $\geq 5\%$ vægttab og ≥ 5 mmHg reduktion af systolisk blodtryk	31%	4%	8

* Baseline HbA1c i SUSTAIN 2-studiet var 65 mmol/mol (8,1%) og kropsvægt 89,5kg

- Som det fremgår af Tabel 2, så nåede 3/4 af patienterne med semaglutid et mål om *”HbA1c <53 mmol/mol, ingen vægtøgning eller hypoglykæmi”*, mens det tal kun var lidt over 1/4 med sitagliptin, svarende til en relativ effektforskel der er 3 gange større med semaglutid. Tilsvarende er der 8 gange større relativ effektforskel på, om patienter opnår $\geq 1\%$ reduktion i HbA1c, $\geq 5\%$ vægttab og ≥ 5 mmHg reduktion af systolisk blodtryk, hvor det kun var 4% med sitagliptin (og 31% med semaglutid).
- Det er således muligt ud fra ovenstående Tabel 2 og SUSTAIN 2-studiet at vurdere den relative effektforskel mellem semaglutid og sitagliptin på kort sigt, ud fra hvor mange patienter, der når relevante behandlingsmål for deres diabetesbehandling.
- Det er derfor relevant ikke kun at se på forbrugsmønstre og behandlingspriser for diabeteslægemidler ved sammenligninger, men at man også samtidig forholder sig til at analysere patientens baseline karakteristik, risikoprofil samt effekt på relevante kliniske parametre for de patienter, der får intensiveret deres behandling.

Ovenstående eksempel fra Tabel 2 viser på en simpel og transparent måde, at semaglutid (og GLP-1 generelt) ikke bør måles ud fra behandlingspris alene, men snarere patientens udgangspunkt, samt hvorvidt patienterne formår at nå de individuelt fastlagte behandlingsmål, der sættes for patienten. Det er demonstreret i STENO-2-studiet, at 8 års intensiv multifaktoriel behandling over tid (21 år) var udgiftsneutral sammenlignet med konventionel behandling, og hvor lavere medicinudgifter i konventionel-gruppen til at begynde med blev udlignet over tid af, at gruppen havde signifikant flere udgifter til behandling af diabetes-relaterede komplikationer end intensiv-gruppen.³¹

Opsummering

Som belyst i ovenstående afsnit sker intensivering på GLP-1, SGLT-2 og DPP-4 i høj grad først, når patienten er stærkt dysreguleret. Data for perioden 2014-2017 har vist, at omkring 60-70% af patienterne, der får tillagt en DPP-4 hæmmer får det som 2.valgsbehandling, mens 20% får det tillagt som 1.valg. Dette til trods, så har patienterne i gennemsnit et baseline HbA1c på 62 mmol/mol, mens data for SGLT-2 hæmmere viser, at patienter har et endnu højere baseline HbA1c på 67 mmol/mol. Idet DPP-4 og SGLT-2 hæmmere sænker HbA1c-niveauet med hhv. 5-9 og 6-9 mmol/mol rejser det en problemstilling, da behandlingen i mange tilfælde ikke vil være tilstrækkelig til at sikre, at de nationale behandlingsmål for hyperglykæmi nås.

Den nuværende moderne farmakologiske diabetesbehandling tilstræber at give patienten en tidlig og intensiv behandling af hyperglykæmi for at minimere udvikling af irreversibel mikro- og makrovaskulære komplikationer og mortalitet over tid. På denne baggrund vil NNDK gerne påpege en bekymring ift., at mange patienter der intensiveres med DPP-4 eller SGLT-2 hæmmere med generelt tilskud, aldrig vil kunne nå ned under < 48 mmol/mol eller sågar < 53 mmol/mol med så højt et baseline HbA1c-udgangspunkt.

Der vil her være behov for yderligere intensivering relativ kort tid efter og/eller initiering med en mere effektiv lægemiddelklasse, såsom GLP-1, SU eller insulin for at sikre patienten opnår vedvarende glykæmisk kontrol. For de to sidstnævnte klasser, skal man være opmærksom på evt. risici for uønsket vægtøgning samt hypoglykæmi, og hvor patient-relaterede faktorer, såsom svær insulinresistens som følge af svær overvægt, hjertekarsygdomme og eller patientens erhverv kan gøre det uhensigtsmæssigt at foreslå et intensivt forløb med enten SU eller insulin.

Til trods for, at den nuværende tilskudsklausul giver behandleren mulighed for at udskrive GLP-1 hvis det vurderes, som det mest hensigtsmæssige, så er det NNDKs vurdering, at GLP-1 med afsæt i ovenstående bør kunne anvendes på lige fod med DPP-4 og SGLT-2 hæmmere.

Som belyst med data for udskrivning af liraglutid i perioden 2009-2015 hvor liraglutid i størstedelen af tiden havde generelt tilskud viser, at behandlere udskrev GLP-1 rationelt til meget dysregulerede patienter, og hvor en betragtelig andel af patienterne fik tillagt GLP-1 oven i eksisterende insulinbehandling og/eller havde høj risiko for hjertekarsygdom.

At sidestille GLP-1 overfor DPP-4 og SGLT-2 vil give behandlere mulighed for at tage afsæt ud fra den enkelte patients karakteristik, behov og skræddersy individuelle behandlingsforløb, for at sikre tidligere end i dag, at flere patienter opnår længerevarende glykæmisk kontrol. Det vil ligeledes være i tråd med de opdaterede nationale DSAM og DES behandlingsvejledninger samt internationale ADA/EASD guidelines for type 2-diabetes, hvor GLP-1 er anbefalet som muligt 2.valgspræparat efter metformin.

Med venlig hilsen,



Mads Veggerby Lausten,
General Manager Danmark & Island
Novo Nordisk Scandinavia A/B

Referenceliste:

1. Philis-Tsimikas A, Stratton I, Norgard L et al. Efficacy and safety of degludec compared to glargine 300 units/mL in patients with type 2 diabetes: trial protocol amendment (NCT03078478). *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:498–506
2. Lautsch, D., Wang, T., Yang, L. et al. *Diabetes Ther* (2019), doi /10.1007/s13300-019-00698-9
3. <https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/hjerte-og-blodkar/sygdomme/oevrige-tilstande/hjertesvigt/>
4. Shah et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105–13, doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0
5. Zelniker et al; Meta-Analysis of GLP1-RA and SGLT2i in T2DM; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
6. Kristensen et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776–85, doi: 10.1016/S2213-8587(19)30249-9
7. Wiviott et al. *N Engl J Med*. 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389
8. Furtado et al. *Circulation*. 2019 May 28;139(22):2516-2527. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.039996.
9. Zinman et al. *N Engl J Med* 2015; 373:2117-2128, doi: 10.1056/NEJMoa1504720
10. FDA Briefing Document, Endocrine and Metabolic Drug Advisory Committee Meeting, June 28, 2016 p. 7, 23, 29
11. Pasternak et al. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major cardiovascular events and heart failure: Scandinavian register based cohort study *BMJ* 2019;366, doi: 10.1136/bmj.l4772
12. Rawshani et al. *N Engl J Med* 2018;379:633-44. doi: 10.1056/NEJMoa1800256
13. DES/DSAM 2018. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes. Guidelines for type 2-diabetes
14. Andersen et al. *Ugeskr Læger* 2019;181:V10180725
15. Neal et al. *N Engl J Med* 2017; 377:644-657, doi: 10.1056/NEJMoa1611925
16. Perkovic et al. *N Engl J Med* 2019; 380:2295-2306, doi: 10.1056/NEJMoa1811744
17. Ueda et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study *BMJ* 2018;363:k4365, doi: 10.1136/bmj.k4365
18. DES NBN Type 2-diabetes 2019. Behandling og kontrol af Type 2 www.endocrinology.dk/
19. Knudsen et al. 2019. ADA Poster: Changes in SGLT2i and GLP-1RA real-world initiator profiles following cardiovascular outcome trials - A Danish nationwide population-based study (ADA 2019)
20. Christensen DH, Nicolaisen SK, Berencsi K, et al. Danish Centre for Strategic Research in Type 2 Diabetes (DD2) project cohort of newly diagnosed patients with type 2 diabetes: a cohort profile. *BMJ Open* 2018;8:e017273. doi: 10.1136/bmjopen-2017-017273
21. DSAM NBV Type 2-diabetes – opfølgning og behandling: <https://vejledninger.dsam.dk/type2/>
22. Gæde et al. *Diabetologia* 2016, 59:2298–2307, doi: 10.1007/s00125-016-4065-6
23. Schøllhammer Knudsen et al. *Diabetes Care* 2018;41:e133–e135, doi: 10.2337/dc18-0999
24. <https://diabetes.dk/diabetes-2/fakta-om-diabetes-2/risikofaktorer.aspx>
25. Christensen et al. Rationel farmakoterapi nr. 1, 2017, <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2017/rationel-farmakoterapi-1-2017/glykaemisk-kontrol-hos-patienter-med-type-2-diabetes>
26. Pratley et al. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):275-286. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30024-X
27. Ahrén et al. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 341–54, doi: 10.1016/S2213-8587(17)30092-X
28. Philis-Tsimikas et al. *Journal of Diabetes and its Complications*, March 2019, Vol 33, Issue 3, p. 223-230
29. Marso et al. *N Engl J Med* 2016; 375:311-322, doi: 10.1056/NEJMoa1603827
30. Gerstein et al. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):121-130. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31149-3
31. Gæde & Oellgaard et al. A cost analysis of intensified vs conventional multifactorial therapy in individuals with type 2 diabetes: a post hoc analysis of the Steno-2 study, *Diabetologia*, doi: 10.1007/s00125-018-4739-3